

## ФОСФОЛИПИДНАЯ СТРУКТУРА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН

*А.Н. Токтомадова, А.О. Атыканов*

Представлены данные об изменениях фосфолипидного состава мембран эритроцитов при физиологическом течении беременности у женщин в ранние сроки гестации (4–12 недель).

*Ключевые слова:* привычное невынашивание беременности; мембраны; фосфолипиды; лизофосфатидилхолин; сфингомиелин; фосфатидилхолин; фосфатидилсерин; фосфатидилэтанолламин.

Невынашивание беременности (НБ) является одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии и составляет 15–20 % от всех беременностей. Нередко это осложнение повторяется при каждой последующей беременности, являясь привычным [1, 2]. Выкидыши, произошедшие в I триместре, составляют 75–80 % всех прерываний и являются своего рода инструментом естественного отбора, элиминацией аномально сформировавшегося эмбриона [3].

К данной проблеме большинство исследователей подходит с позиций мультифакторных причин, с освещением эндокринного статуса, морфологии эндометрия, иммунных и цитогенетических нарушений [4, 5, 6]. Частой причиной ПНБ в ранние сроки является развитие антифосфолипидного синдрома вследствие появления в крови антифосфолипидных аутоантител и нарушения в системе гемостаза [7], что должно сопровождаться изменением основного компонента клеточных мембран ФЛ.

Однако работы, посвященные освещению патогенеза ПНБ с позиции патологии биологических мембран, практически отсутствуют, что и обусловило необходимость настоящих исследований.

**Материал и методы исследования.** В качестве объекта исследования явились 114 женщин репродуктивного возраста, из них: 20 здоровых небеременных женщин (I контрольная группа), 26 здоровых женщин в сроке беременности 4–12 недели (II контрольная группа), 68 женщин с ПНБ в сроке 4–10 недель гестации (III клиническая группа).

В качестве субстрата для проведения специальных исследований использовались эритроциты периферической крови. Мембраны эритроцитов получали по методу G. Steck, O. Kant [8]. Определение содержания фракций ФЛ в мембранах эритроцитов проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах “Silifol”. Идентифицировали следующие фракции: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтанолламин (ФЭА). Количественное содержание фракций ФЛ оценивали по содержанию фосфора методом Г. Барлетт [9].

В основе метода лежит реакция взаимодействия неорганического фосфора с молибдатом аммония, при этом получается фосфорномолибденовая кислота, которая затем восстанавливается эйконагеном, образуя окрашенные окислы молибдата.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы “Statistika-6.0”.

**Результаты и обсуждение.** Прежде чем определить ФЛ состав клеточных мембран при НБ, необходимо установить изменение структуры биомембран при физиологическом течении беременности в I триместре. Как видно из данных таблицы 1, у здоровых беременных по сравнению со здоровыми небеременными женщинами в ФЛ составе наблюдается снижение содержания фракции ФХ ( $P < 0,05$ ) и значимое увеличение концентрации ФС и ФЭА ( $P < 0,05$ ), при этом коэффициент отношения

легкоокисляемых фракций (ФС, ФЭА) к трудноокисляемым (СФМ, ФХ) достоверно повышается ( $P < 0,05$ ). Значения фракций ЛФХ и СФМ не достигают значимых изменений ( $P > 0,05$ ).

Следовательно, даже при физиологически протекающей беременности в ранние сроки гестации происходит изменение структурной организации клеточных мембран. Это связано с изменением жизнедеятельности организма беременной женщины под влиянием различных факторов, в первую очередь, нейрогуморальной и эндокринной систем. Происходит постепенное изменение структурной организации липидного состава биологических мембран как одного из механизмов адаптационного синдрома.

Снижение содержания ФХ обусловлено снижением трехступенчатого этапа трансметилирования ФЭА и перехода ФХ из ненасыщенного состояния в насыщенный. В этой связи увеличение концентрации легкоокисляемых фракций ФЛ можно объяснить как компенсаторную реакцию, обусловленную усилением интенсивности обмена фосфолипидов в клеточной мембране с преобладанием ненасыщенных жирных кислот. Фракции ФС и ФЭА участвуют в одной из важнейших функций клеточных мембран, а именно: в процессе проницаемости и транспорта ионов клеток. В связи с этим, повышение величины ФЛ коэффициента свидетельствует о повышении индекса проницаемости клеточных мембран, а также предиктора напряженности адаптационной системы женщин при беременности.

Неизменное содержание фракций ЛФХ и СФМ свидетельствует о том, что структурная перестройка мембран эритроцитов не носит патологического характера, так как фракция ЛФХ является своеобразным “маркером” патологических изменений на уровне мембранных структур, регу-

лирующего каталитические центры белков-ферментов биомембран. Трудноокисляемая фракция ФЛ-СФМ, отличается от других фракций в метаболическом отношении наименьшей скоростью обмена в мембране, активно влияющего на защитные свойства клеточных мембран к ацидотическим сдвигам в плазме крови и экстрацеллюлярной жидкости, а также электростатических свойств и проницаемости мембраны.

В группе женщин с ПНБ в ФЛ составе биомембран, относительно контрольных значений, наблюдается значимое увеличение содержания фракции ЛФХ ( $P < 0,01$ ), снижение ФХ ( $P < 0,001$ – $P < 0,05$ ). При этом концентрация ФС незначительна, но достоверно снижается относительно показателя II контрольной группы, а содержание ФЭА повышается по сравнению с показателем I контрольной группы ( $P < 0,05$ ). Соответственно, коэффициент отношения легкоокисляемых фракций к трудноокисляемым также повышается относительно показателя I контрольной группы ( $P < 0,05$ ).

Увеличение содержания ЛФХ в мембранах эритроцитов в данной группе женщин происходит в процессе ацелирования в результате снижения активности лизолецитин-ацилтрансферазы. Накопление ЛФХ может происходить также вследствие блокады метаболических путей превращения его в ФХ и нарушения процессов его ингибирования и выведения из организма. Уменьшение ФХ в мембранных комплексах свидетельствует об уменьшении его ресинтеза, что приводит к снижению антиоксидантной роли ФХ в клеточной структуре к детергентному воздействию на клеточные мембраны продуктов свободно-радикального окисления липидов (таблица 1).

Следовательно, при ПНБ у женщин нарушается ориентация жирнокислотных остатков ФЛ, повышается пассивная ионная проницаемость

Таблица 1 – Фосфолипидный состав мембран эритроцитов у женщин с физиологическим течением беременности и с привычным невынашиванием беременности в период 4–12 недель гестации

Анализируемые группы женщин	Статистические показатели	Фракции ФЛ в %					$\frac{ФС + ФЭА}{СФМ + ФХ}$
		ЛФХ	СФМ	ФХ	ФС	ФЭА	
1. Здоровые, n = 20	M ± m	7,9 0,565	19,4 1,045	29,3 1,432	20,2 1,121	23,1 1,011	0,865 0,071
2. Здоровые беременные, n = 26	M ± m P <sub>2-1</sub>	7,566 0,704 > 0,05	19,562 1,156 > 0,05	21,846 1,243 < 0,01	24,404 1,643 < 0,05	27,215 1,517 < ,05	1,303 0,064 < 0,05
3. С привычным невынашиванием беременности, n = 68	M ± m P <sub>3-1</sub> P <sub>3-2</sub>	14,79 0,801 < ,001 < ,001	18,451 1,105 > 0,05 > 0,05	18,3 1,25 < 0,001 < 0,05	21,6 1,714 > 0,05 < 0,05	26,8 1,75 < ,05 < ,05	1,322 0,068 < 0,05 > 0,05

мембран, что ведет к нестабильности клеточного гомеостаза. Все эти изменения приводят к нарушению активности мембраносвязанных ферментов, аллостерическими эффекторами которых являются ФЛ, что в совокупности приводит к клеточным механизмам повреждения эмбриона и прекращения его дальнейшего развития.

#### *Литература*

1. Кулаков В.И. К вопросу о патогенезе привычного невынашивания беременности / В.И. Кулаков, В.М. Сидельникова // Акуш. и гинекол. 1995. № 4. С. 3–9.
2. Фролова О.Г. Медико-социальные аспекты невынашивания беременности / О.Г. Фролова, З.З. Токова, В.Ф. Волгина // Акуш. и гинекол. 1996. № 4. С. 31–36.
3. Айломазян Э.К. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности в ранних сроках / Э.К. Айломазян, О.Н. Беспалова, О.Н. Аржанова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. № 2. С. 18–23.
4. Дуда О.Г. Новые подходы к изучению патогенеза невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Дуда. М., 1998. С. 19–20.
5. Bowen J.M. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis secretion and roles in establishment of pregnancy in women / J.M. Bowen, L. Chamley // Placentae. 2002. V. 23. P. 239–256.
6. De Falco M. Apoptosis and human placenta: expression of proteins belonging to different apoptotic pathways during pregnancy / M. De Falco, R. Penta // Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2005. V. 24. № 1. P. 25–33.
7. Баркаган З.С. Антифосфолипидный синдром / З.С. Баркаган // Проблемы гематологии и переливания крови. М., 1995. № 3. С. 5–15.
8. Steck G. Meth. Enzymol / G. Steck, D. Kant. 1974. P. 1–12.
9. Бартлетт Г.Ж. Определение содержания удельной радиоактивности отдельных фракций фосфолипидов / Г.Ж. Бартлетт // Биологическая химия. 1969. Т. 231. С. 466–471.